NEUROPATII CU MECANISM IMUNOLOGIC

Ioana Mîndruţă
Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar, UMF „Carol Davila“, Bucureşti

Rezumat

Polineuropatiile sunt boli ale sistemului nervos periferic determinate de către o largă varietate de procese patologice. În contextul evaluării etiologice extensive a polineuropatiilor, între 30-72% rămân idiopatice. Dezvoltarea testelor pentru autoanticorpi şi a testelor genetice a revoluţionat acest domeniu, astfel încît o mare parte din aceste cazuri îşi găsesc cauzele.

Diagnosticul imunologic specific cuprinde teste pentru anticorpi monoclonali fără antigene identificabile şi teste pentru anticorpi mono şi policlonali care se leagă de componente neuronale specifice şi se bazează pe următoarele metode de laborator: ELISA, Western blot, imunocitochimia, imunofixarea, cromatografia în strat subţire.

Autoanticorpii anti glicoproteină, asociată mielinei (antiMAG), anti gangliozid GM1, GQ1b, GT1a, antisulfatide, anti-GALOP – sunt asociaţi cu pattern-uri specifice de afectare a sistemului nervos periferic cu evoluţie acută (sindromul Guillain-Barré) sau cronică.

Asocierea unui tip de neuropatie periferică cu un anumit gen de autoanticorpi reprezintă un marker al suferinţei imunologice şi sugerează o terapie specifică (imunosupresoare, imunoglobuline G intravenos sau agenţi citotoxici ca ciclofosfamida).

Polineuropatiile demielinizante cronice dobândite cu mecanism autoimun, reprezintă un grup heterogen de boli ale sistemului nervos periferic a căror trăsătură comună este demielinizarea multifocală a nervilor periferici.

În acest grup sunt incluse: varianta idiopatică (CIDP), varianta asociată cu gamapatie cu semnificaţie necunoscută, sindromul Lewis-Sumner şi neuropatia motorie multifocală (MMN).

Medicaţia imună ca mecanism patogenic este incriminată şi în ce priveşte neuropatiile asociate cu boli generale ca disproteinemiile, vasculitele şi colagenozele.

Afectarea sistemului nervos periferic ca sindrom paraneoplazic are de asemenea un mecanism imunologic. Testarea anticorpilor anti Hu este utilă în diagnosticarea neuronopatiei senzitive subacute asociate carcinomului pulmonar cu celule mici.

Cuvinte cheie: polineuropatie, autoanticorpi, autoimun, demielinizare, antigene specifice.

Abstract

Polyneuropathies are neurological disorders that affects peripheric nerves that may result from a wide variety of pathologic processes. After extensive evaluations for etiologies, 32-70% of all peripheral neuropathies remain idiopathic. With the development of autoimmune and genetic tests, these idiopathic peripheral neuropathies can often be diagnosed.

Immune diagnosis includes testing both for monoclonal antibodies (M proteins) without identifiable antigenic targets and for monoclonal and policlonal autoantibodies that bind to specific neural components.

Enzime-linked immunosorbent assays (ELISA), Western blot, immunocytochemistry, immunofixation, thin layer chromatography are methods commonly used to detect autoantibodies associated with neuropathic syndromes.

Autoantibodies anti- glycoprotein associated myelin (antiMAG), antigangliosideGM1, GQ1b, GT1a, anti-GALOP are associated with specific acute (Guillain-Barre Syndrome) or cronic neuropathies.

Serum autoantibodies are markers of immune-mediated, treatable disorders and suggest specific therapy (immunosuppressants, intravenous immune globulin or cytotoxic agents).

The cronic acquired demyelinating polyneuropathies constitute a rather heterogenous group of disorders of peripheral nervous system whose common feature is multifocal demyelination of peripheral nerves.

The first described was idiopathic variant (CIDP). Related disorders are: CIDP and monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS), Lewis-Sumner syndrome, and multifocal motor neuropathy (MMN).

Immune mediation has pathogenic importance for neuropathies associated to dysproteinemia, connective tissue disorders and vasculitides.

Paraneoplastic sensory neuronopathy syndrome is also a immune mediated condition.Testing antiHu antibodies is useful in diagnosing the subacute neuropathy associated with small cell lung cancer.

Key words: polineuropathy, autoantibodies, autoimmune, demyelination, specific antigenes.

Afectarea sistemului nervos periferic poate fi determinată de o largă varietate de procese patologice.

În practica clinică neuropatiile mediate imun reprezintă o ţintă importantă a efortului diagnostic întrucît tratamentele imunomodulatoare se soldează cu ameliorări funcţionale importante şi îmbunătăţirea calităţii vieţii acestor pacienţi.

Această grupă de afecţiuni cuprinde entităţi distincte cu prognostic diferit şi răspuns terapeutic variat.

Neuropatiile cu mecanism imunologic au fost în general clasificate fie după pattern-ul clinic de afectare, fie după ţesutul ţintă pentru agresiunea autoimună.

În ce priveşte pattern-ul clinic este important de menţionat tipul de fibre cu afectare dominantă, distribuţia

anatomică a deficitului, modalitatea de debut şi evoluţie a manifestărilor clinice.

Din punct de vedere a ţintelor procesului patologic mediat imun, acestea pot fi mielina, axonii, soma neuronală, vasele, prineurium şi constituenţii subcelulari (1, 2).

Examenul electrofiziologic şi histopatologic sunt mijloace de diagnostic folosite uzual pentru a defini ţintele tisulare ale bolii.

Diagnosticul imunologic specific, respectiv căutarea factorilor serici asociaţi cu polineuropatii mediate imun, cuprinde teste pentru anticorpi monoclonali (proteine M) fără antigene identificabile şi teste pentru anticorpi mono şi policlonali care se leagă de componente neuronale specifice.

Asocierea unui tip de neuropatie periferică cu un anumit tip de autoanticorpi reprezintă un marker al suferinţei imunologice dar în acelaşi timp sugerează o terapie specifică. Unele neuropatii de acest tip răspund la tratamentul cu imunosupresoare de tip corticosteroizi şi azatioprină, altele se ameliorează la administrarea de imunoglobuline intravenos sau agenţi citotoxici ca ciclofosfamida sau rituximab (3).

Metodele de laborator folosite pentru diagnosticul serologic cuprind: tehnica ELISA, Western blot, imunocitochimia, imunofixarea, cromatografia în strat subţire (4).

ELISA implică trei operaţii: legarea unui anticorp la un antigen ţintă care a fost ataşat unei faze solide, generarea unui semnal care poate identifica prezenţa oricărui anticorp legat şi detectarea semnalului. Tehnica ELISA este utilă pentru screening-ul sensibil al unui număr mare de seruri cînd antigenul ţintă este disponibil în formă purificată sau dacă se doreşte un grad de evaluare cantitativă.

În evaluarea unei polineuropatii, metoda ELISA este folosită în testarea anticorpilor serici împotriva antigenelor glicolipidice şi proteice (de ex. glicoproteina asociată mielinei). Sensibilitatea şi specificitatea metodei depind de proprietăţile structurale ale antigenului, de puritatea acestuia şi de prezenţa anticorpilor polispecifici care se leagă nespecific la o mare varietate de substraturi.

Western Blotting-ul evaluează capacitatea anticorpilor de a se lega selectiv la proteine tisulare cu greutăţi moleculare cunoscute. Tehnica este folosită uzual pentru detectarea anticorpilor împotriva antigenelor proteice, este în mod particular utilă în confirmarea specificităţii anticorpilor legaţi de antigene proteice puşi în evidenţă prin alte metode (ELISA sau imunohistochimie). În diagnosticul polineuropatiilor, Western blotting-ul este folosit pentru confirmarea prezenţei anticorpilor legaţi de proteina asociată mielinei, de tubulină, de antigenele familiei Hu. Dezavantajele metodei constau în incapacitatea de a oferi date cantitative.

Imunohistochimia detectează pattern-ul de legare a anticorpilor serici la structuri celulare, subcelulare sau alte componente tisulare. Metoda implică în primul rând alegerea unui ţesut care să conţină antigenul ţintă. Ulterior, secţiuni tisulare subţiri sunt expuse la ser diluat sau la alte fluide tisulare. Orice anticorp care se leagă la secţiunile tisulare este marcat cu un alt anticorp. Dacă în ser sunt prezenţi anticorpi împotriva unei proteine tisulare, aceştia se vor lega pe secţiunea tisulară într-un pattern anatomic particular. Avantajele metodei (cost redus, rapidă) o recomandă ca test calitativ pentru screening-ul iniţial de anticorpi. Este folosită pentru confirmarea prezenţei anticorpilor paraneoplazici de tip Hu şi Yo. Determinări semicantitative se pot obţine folosind diluţii seriate ale serului. Principalul dezavantaj este slaba specificitate, tipuri diferite de antigene pot avea distribuţii tisulare asemănătoare, fixarea anticorpilor putând oferi rezultate eronate.

Cromatografia în strat subţire evaluează legarea anticorpilor la antigenele lipidice care au fost separate din alte lipide pe baza solubilităţii. Este folosită pentru a testa sau confirma legarea anticorpilor la antigenele lipidice.

Electroforeza cu imunofixare este cea mai sensibilă metodă pentru identificarea şi caracterizarea imunoglobulinelor monoclonale (proteine M). Specimenul testat poate fi ser, urină sau alte fluide ale corpului. Imunofixarea implică două etape: iniţial şase alicote ale specimenului test sunt aplicate pe un gel de agaroză. Proteinele din specimen sunt separate prin electroforeză în funcţie de sarcină. În etapa a doua 5 benzi de electroforeză sunt colorate individual cu anticorpi anti-IgG, IgA, IgM, lanţuri uşoare K şi lambda. Complexele antigen-anticorp precipită şi fixează proteinele în gel. Acestea sunt aplicate celei de-a şasea benzi şi sunt ulterior colorate. Reprezintă metoda de elecţie în evaluarea de laborator a neuropatiilor pentru că alte metode, cum ar fi electroforeza proteinelor serice ar putea să nu detecteze anumite proteine M (4, 5, 6, 7).

Testele de determinare a prezenţei autoanticorpilor în ser sau LCR reprezintă o metodă utilă în identificarea, diagnosticul şI tratamentul neuropatiilor imun mediate. Totuşi costurile înalte ale unei baterii preformate de teste impun cunoaşterea sindroamelor clinice particulare asociate unei anumite clase de autoanticorpi, permiţând astfel o abordare ţintită.

Prevalenţa variabilă între diferite regiuni geografice a tipurilor de autoanticorpi asociaţi unui sindrom clinic particular reprezintă, de asemenea, o limitare importantă a demersului diagnostic, fapt valabil în special pentru neuropatiile acute. De asemenea, metoda de testare folosită de laborator trebuie să se dovedească specifică, sensibilă şi reproductibilă, iar rezultatele se recomandă a fi interpretate în context clinic.

Un alt aspect de care trebuie să se ţină seama este semnificaţia patogenică controversată a unor clase de anticorpi. Dacă pentru anticorpii antiglicoproteină asociată mielinei există dovezi clare ale implicării patogenice în anumite sindroame neuropatice, pentru anticorpii antiHu (direcţionaţi împotriva antigenelor intracelulare) a fost dificilă demonstrarea efectelor patologice. De asemenea, anumite tipuri de autoanticorpi sunt rezultatul unui proces de reactivitate încrucişată cu agenţi infecţioşi prodromali (de exemplu, IgG antiGM1 asociaţi cu Campilobacter Jejuni) (8).

ANTIGENUL ŢINTĂ: gangliozidul GM1

Anticorpi anti-gangliozid GM1 – IgM

Titruri înalte de anticorpi IgM anti GM1 apar la majoritatea pacienţilor cu neuropatie motorie multifocală (MMN) caracterizată prin deficit motor asimetric cu evoluţie lent

progresivă care debutează la nivelul membrelor superioare. Deficitul motor predomină distal. Debutul afecţiunii se situează în general între 20 şi 70 de ani. Testarea vitezelor de conducere motorii pune în evidenţă bloc de conducere, respectiv reducerea focală cu peste 50 % a ariei CMAP cu localizări în afara sediilor comune de compresie.

Deşi blocul de conducere multifocal alături de scăderea vitezelor de conducere în fibrele motorii reprezintă marca electrofiziologică a bolii, blocul de conducere parţial, dispersia temporală anormală, scăderea focală a vitezelor de conducere, prelungirea latenţelor distale şi a undelor F pot face parte din tabloul diagnosticului.

În practica clinică, rezultate pozitive pentru IgM anti GM1au o specificitate de peste 97% pentru MMN sau pentru alte neuropatii motorii. Acest tip de autoanticorpi apar şi la aproximativ 30% din pacienţii cu neuropatii motorii acute. Nu apar în SLA şi CIDP.

MMN este o neuropatie demielinizantă, în general tratabilă, descrisă în 1988 de către Parry şi Clark. Vulnerabilitatea selectivă a fibrelor motorii s-a speculat a fi datorată unei antigenicităţi diferite faţă de fibrele senzitive sau aranjamentului fascicular al axonilor motori şi senzitivi. În medie 50% din pacienţi au titruri pozitive de anticorpi antiGM1. Pacienţii cu serologie negativă nu au trăsături electrofiziologice diferite. Astfel rolul patogenic unic al anticorpilor anti-GM 1 este dubitabil. Spre deosebire de CIDP proteinorahia este normală.

Biopsia de nerv sural poate fi normală sau poate prezenta modificări foarte discrete. Tabloul anatomopatologic caracteristic constă în creşterea numărului fibrelor slab mielinizate cu diametru mare, mai rar aspect de demielinizare şi remielinizare. Densitatea fibrelor mielinizate este normală, iar edemul şi inflamaţia perineurinală nu apar. Imagistica nu aduce date diagnostice.

Afecţiunea este mai frecventă la sexul masculin. Unul dintre aspectele cele mai frapante ale bolii este severitatea deficitului motor comparativ cu amiotrofiile. Manifestările în sfera senzitivă sunt absente. Tulburări discrete de acest tip nu exclud boala. Reflexele sunt în general diminuate focal în ariile afectate. Diagnosticul diferenţial ia în discuţie scleroza laterală amiotrofică, CIDP şi sindromul Lewis-Sumner.

Administrarea de imunoglobuline G intravenos este eficientă la majoritatea pacienţilor chiar şi pentru cei care nu au răspuns la ciclofosfamidă. Titrul de anticorpi nu scade obligatoriu odată cu ameliorarea clinică a bolii, dar studiile electrofiziologice demonstrează ameliorarea blocului de conducere.

Răspunsul terapeutic este în general rapid – între câteva ore şi 15 zile. Durata răspunsului este de 3-8 săptămâni.

Doza iniţială de 2g/kg este administrată în 2-3 zile. Ciclofosfamida: alternativa pentru cei care nu au răspuns la imunoglobuline sau pentru cei care nu le tolerează. Doza de ciclofosfamidă este de 3g/m^2 iv 8 zile, urmată de o doză orală de 2mg/kg zilnic sau lunar 1g/m^2 (9).

Rituxan şi anticorpi monoclonali anticelule B sunt încă în trialuri clinice pentru a-şi demonstra eficacitatea.

IgG antiGM1 sunt asociaţi puternic, în titruri înalte, cu neuropatiile axonale motorii acute.

ANTIGENUL ŢINTĂ: glicoproteina asociată mielinei (epitopul ţintă: S04 – 3glucuronat-X)

IgM serice antiMAG apar frecvent la pacienţii cu o polineuropatie demielinizantă şi o proteină monoclonală IgM. Polineuropatia este tipic lent progresivă simetrică şi predominant distală. Membrele inferioare sunt mai sever afectate decît cele superioare. Tulburările de sensibilitate de toate tipurile sunt dominante în tabloul clinic şi apar înaintea deficitului motor. Deficitul motor afectează în medie 80% din pacienţii cu neuropatii asociate cu anticorpi antiMAG astfel încât tulburarea de mers reprezintă o cauză de invaliditate pentru o treime din pacienţi. Tremorul membrelor superioare poate fi de asemenea invalidant. Diagnosticul electrofiziologic pune în evidenţă trăsături de polineuropatie demielinizantă la peste 90% din pacienţi (în special la cei cu titruri antiMAG peste 5000), deşi majoritatea prezintă şi degenerare axonală asociată. Diferit de CIDP blocul de conducere focal este un aspect rar întâlnit în acest grup de boli.

Biopsia de nerv arată demielinizare şi pierdere axonală fără inflamaţie. Examenul ultrastructural al nervului arată o lărgire a lamelelor mielinice şi reprezintă o anomalie caracteristică.

Testarea IgM antiMAG este indicată indicată în neuropatiile senzitive şi senzitivo-motorii cronice progresive. Câteva aspecte clinice cresc şansa de a obţine un diagnostic pozitiv şi acestea sunt: pacient peste 50 de ani, tulburare de mers, tremor, neuropatie demielinizantă cu latenţe distale crescute dar fără bloc de conducere la examenul electrofiziologic şi proteine M în ser.

Diagnosticul diferenţial cu CIDP este susţinut de relativa conservare a forţei musculare la nivelul grupelor proximale, de creşterea latenţelor distale, de absenţa blocului de conducere şi a răspunsului la tratamentul cu prednison, azatioprină şi imunoglobuline iv.

Titrul anticorpilor antiMAG reprezintă un indicator util al evoluţiei sub tratament. Ameliorarea este asociată cu o reducere semnificativă a titrului.

Tratamentul cu ciclofosfamidă induce ameliorarea manifestărilor clinice la aproximativ 3-6 luni de la debut, iar după 6 luni de tratament se pot înregistra remisiuni de până la 3 ani. Creşterea titrurilor de anticorpi antiMAG precede cu câteva luni recăderea.

Asocierea patogenică a anticorpilor antiMAG de tip IgM cu neuropatii demielinizante este susţinută de câteva argumente: la biopsie tecile mielinice conţin depozite de IgM şi complement, injectarea experimentală în nervul sciatic la pisică reproduce leziunile anatomopatologice ale bolii.

Clinic prezenţa anticorpilor antiMAG se corelează puternic cu asocierea unei neuropatii, iar reducerea titrului de anticorpi pe termen lung se asociază cu ameliorarea suferinţei neuropatice.

ANTIGENUL ŢINTĂ: sulfatide (epitopul ţintă: SO4-3 galactoză-X)

Polineuropatiile asociate cu IgM antisulfatide sunt predominant senzitive.

Se descriu două tipuri diferite de neuropatii senzitive funcţie de tipul de anticorpi antisulfatide de tip monoclonal sau policlonal.

Din punct de vedere clinic manifestările sunt similare şi constau în tulburări de sensibilitate distale, simetrice, panmodale la nivelul membrelor. Durerile şi parestezііile sunt cele mai frecvente simptome în varianta cu anticorpi policlonali. Deşi în mod caracteristic ariile distale sunt cele mai afectate nu este exclusă implicarea proximală.

Deficit motor distal poate fi prezent în special la pacienţii cu tipul monoclonal.

Pacienţii cu anticorpi antisulfatide de tip Ig M au mers ataxic şi au tremor similar celui observat în neuropatiile antiMAG.

Examenul electrofiziologic pune în evidenţă polineuropatie senzitivo-motorie de tip demielinizant cu latenţe distale prelungite şi scăderea vitezelor de conducere dar fără bloc de conducere.

Tipul policlonal este primar senzitivă axonală.

Testarea clinică a anticorpilor IgM antisulfatide este utilă în evaluarea neuropatiilor senzitive şi senzitivo-motorii lent progresive. Titruri înalte de 4 000-8 000 au o specificitate de 80-90% pentru un sindrom neuropatic predominant senzitiv.

Titruri moderate au fost raportate la pacienţii cu infecţie HIV şi în tripanosomiază.

Indicaţiile terapeutice cuprind ciclofosfamida pentru tipul monoclonal şi IvIg pentru tipul policlonal.

Biopsiile de nerv arată că Ig M şi componente ale complementului se leagă de mielina nervilor periferici sau de ganglionul spinal de la nivelul rădăcinii dorsale.

ANTIGENUL ŢINTĂ: GALOP (sulfatid ce aparţine lipidelor membranere) (epitopul ţintă: SO4-3galactoza-X)

GALOP (*gait disorder, autoantibody, late-age onset, polineuropathy*) reprezintă acronimul unui sindrom care combină mers ataxic şi polineuropatie senzitivo-motorie cu debut tardiv (în jurul vârstei de 70 de ani).

Deficitul motor, atunci când este prezent are intensitate redusă şi distribuţie distală.

Tulburarea de sensibilitate este de asemenea distribuită distal, de intensitate uşoară sau moderată, şi implică atât fibrele subţiri cât şi fibrele groase.

80% din pacienţi au trăsături electrofiziologice de neuropatie demielinizantă, dar fără bloc de conducere.

Testarea IgM antiGALOP este utilă la pacienţi peste 50 de ani cu tulburare de mers lent progresivă şi neuropatie senzitivă sau senzitivo-motorie asociată. Cel mai important diagnostic diferenţial se referă la neuronopatiile senzitive ataxice în care tulburarea de sensibilitate este mult mai severă şi mai întinsă şi rar se ameliorează după tratament.

Sindromul GALOP răspunde favorabil la tratamentul imunomodulator cu imunoglobuline şi ciclofosfamidă.

ANTIGENELE ŢINTĂ: GM2 şi GalNAc-GD1a (gangliozide)

Ig M monoclonale cu legare la ambele tipuri de antigene dar nu şi la tipul GM1 sunt asociate cu o polineuropatie predominant senzitivă cronică progresivă demielinizantă. Manifestările clinice debutează la adult şi constau în tulburare de mers. Afectarea senzitivă este panmodală, simetrică, distală. Deficitul motor este discret.

Examenul electrofiziologic arată caracterul demielinizant cu bloc de conducere.

Anticorpi policlonali anti GalNAc-GD1a sunt asociaţi cu neuropatii motorii. Tipul IgG sunt implicaţi într-o neuropatie motorie acută cu deficit motor distal, fără afectare de nervi cranieni şi cu dovezi de infecţie cu Campilobacter J. în antecedente.

Tipul antiGM2 poate fi asociat cu o infecţie prodromală cu Citomegalovirus.

Tipul IgM anti GalNAc-GD1a au fost descrişi într-o variantă de sindrom GB cu deficit motor uşor, pareză facială şi prognostic favorabil.

Serologia selectiv pozitivă pentru IgM anti GM2 şi GalNAc-GD1a semnează diagnosticul diferenţial între o neuropatie demielinizantă predominant senzitivă şi CIDP sau neuropatiile MAG.

Neuropatiile cu serologie antiGM2 pozitivă răspund favorabil la tratamentul cu imunoglobuline G IV, în timp ce prednisonul şi medicaţia imunosupresoare nu dau rezultate.

ANTIGENUL ŢINTĂ: beta-tubulina (epitopul ţintă: aminoacizii 301-314)

IgM monoclonale cu legare selectivă pe un epitop specific al beta-tubulinei sunt asociaţi clinic cu neuropatie demielinizantă similară cu CIDP. Deficitul motor este lent progresiv şi poate fi asimetric.

IgM sau IgG policlonale care se leagă la beta-tubulina pot fi puşi în evidenţă la aproximativ 10% din pacienţii cu sindrom GB clasic.

Testarea IgM la beta-tubulină este utilă în diagnosticul neuropatiilor demielinizante pentru a distinge sindroamele rezistente la tratament.

ANTIGENUL ŢINTĂ: heparan sulfat (epitopul ţintă neclar_

IgM şI IgG policlonale antiheparan sulfat survin la 35% din pacienţii cu neuropatii senzitivo-motorii demielinizante tip sindrom GB. IgM monoclonale apar şi în serul pacienţilor cu neuropatii antiMAG.

ANTIGENELE ŢINTĂ: gangliozidele cu grupări disialo interne

Autoanticorpii care se leagă selectiv la antigenele cu grupări disialo unui oligozaharid intern sunt asociaţi cu neuropatii predominant senzitive acute sau cronice.

IgM monoclonale anti GD1b fără legare la GM1 apar în serul pacienţilor cu o neuropatie cronică axonală care constă în ataxie senzitivă, fără deficit motor şi oftalmoplegie (50% din cazuri).

IgG policlonale anti GD1b fără legare GM1 survin în neuropatii senzitive acute axonale sau demielinizante manifestate prin tulburare senzitivă panmodală proximală şi distală cu evoluţie în câteva săptămâni, fără deficit motor.

Testarea clinică a anticorpilor cu legare GD1b poate fi utilă în evaluarea neuropatiilor senzitive şi în diagnosticul diferenţial cu cele paraneoplazice (antiHu), cele toxice (cisplatinum şi piridoxină) şi cu afectarea senzitivă din sindromul Sjogren.

ANTIGENE ŢINTĂ: gangliozidele GQ1b şi GT1a

IgG cu legare selectivă la gangliozidele GQ1b sau GT1a sunt asociate cu ataxie şi/sau neuropatie craniană cu evoluţie acută. Aceste sindroame sunt frecvent descrise în Japonia şi sunt neobişnuite în Europa sau Statele Unite.

IgG antiGQ1b sunt legate de o serie de sindroame cu evoluţie acută: encefalita de trunchi Bickerstaff, sindromul Miller-Fisher, sindroame GB (Guillain-Barré-like) cu ataxie şi oftalmoplegie, dar şi oftalmoplegii acute izolate, sau ataxii izolate.

IgG cu legare la GT1a şi GM1b apar mai frecvent în serul pacienţilor cu neuropatii acute cu disfuncţie bulbară (varianta faringo-cervico-brahială). Un factor comun al acestor sindroame este infecţia prodromală cu C. jejuni serotipurile O2 şi O10.

Descoperirea autoanticorpilor IgG anti gangliozide GQ1b şI GT1a la un pacient ce prezintă un sindrom de trunchi cerebral pledează puternic pentru implicarea mecanismului imunologic. Acest tip de sindroame răspund favorabil la administrarea de imunoglobuline IV (intravenos) sau la plasmafereză, au o evoluţie monofazică şi se pot remite şi spontan.

Anticorpii care se leagă selectiv la gangliozidul GQ1b determină o blocare presinaptică a eliberării neurotransmiţătorului din terminaţiile nervoase motorii.

ANTIGENE ŢINTĂ : proteinele Hu [epitopii ţintă: familia proteinelor nucleare neuronale Hu (greutate moleculară între 35-40 kd)]

IgG anti Hu sunt asociaţi cu o serie de sindrome neurologice: encefalita limbică, ataxie cerebeloasă, neuronopatie senzitivă subacută. Aceasta din urmă se manifestă clinic prin durere şi parestezii cu evoluţie progresivă în 1-8 săptămâni.

95% din pacienţi sunt fumători şi dezvoltă tulburare de sensibilitate panmodală, asimetrică; poate implica faţa, trunchiul, regiunile proximale sau distale, membrele superioare sau inferioare. Invalidarea poate fi severă şi se datorează ataxiei senzitive şi pseudoatetozei. Forţa musculară este în general normală.

Examenul electrofiziologic pune în evidenţă potenţiale senzitive absente sau diminuate cu studiu de conducere motorie normal

Manifestările clinice pot fi asociate cu semne de afectare a sistemului nervos central de la nistagmus la encefalopatie severă. În LCR putem găsi pleocitoză uşoară şi hiperproteinorahie.

Testarea IgG antiHu este utilă pentru a diferenţia tulburarea de sensibilitate subacută paraneoplazică de cea care apare în Sjogren sau de cea toxică. Testarea antiHu este pozitivă în special la pacienţii cu istoric de fumat şi deficit senzitiv sever panmodal, proximal afectând predominant membrele superioare.

Nu este indicată în general la pacienţii cu afectare senzitivă simetrică distală.

Neuronopatia senzitivă cu anticorpi antiHu este totdeauna asociată cu un neoplasm, în special cu neoplasmul pulmonar cu celule mici. Tratamentul neoplaziei duce la ameliorarea simptomatologiei.

Deşi există o asociere clinică puternică între acest tip de anticorpi şi afectarea sistemului nervos periferic, nu sunt suficiente dovezi experimentale privind rolul lor patogenic în dezvoltarea sindromului clinic (10).

ANTIGENUL ŢINTĂ: glicolipidul glucuronil paraglobozid sulfatat (SGPG)

IgM cu legare la SGPG apar frecvent la pacienţii cu anticorpi IgM antiMAG. Totuşi anticorpi antiSGPG nu sunt în mod specific asociaţi unui sindrom clinic anume dar pot să apară în neuropatii demielinizante. Nu există indicaţii clinice specifice de testare a acestui tip de anticorpi.

ANTIGENUL ŢINTĂ: gangliozidul GD1a

Autoanticorpi cu legare la gangliozidul GD1a sunt asociaţi cu neuropatii motorii. Semnificaţia clinică a acestei observaţii rămâne să fie stabilită întrucât preparatele de GD1a sunt contaminate cu antigen GalNAc-GD1a.

Mutaţii la nivelul genei PMP22 ce codifică o proteină componentă a mielinei determină neuropatii demielinizante ereditare. Anticorpii antiMAG pot avea reacţie în-

Tabelul 1
Mecanismele patogenice implicate în producerea neuropatiilor în bolile ţesutului conjunctiv (15)

Mecanism	Exemplu de boală/medicaţie
Vasculită necrotizantă – Primară – Secundară	 Poliarterita nodoasă Majoritatea bolilor ţesutului conjunctiv
Insuficienţă renală	Granulomatoza Wegener LES, artrită reumatoidă
Compresiune/entrapment	Artrita reumatoidă Sclerodermia
Toxicitate medicamentoasă	Clorochina Dapsona D-penicilamina Colchicina Ciclosporina Aur
Inflamaţie – demielinizare (GB-like sau CIDP-like) Ganglionită inflamatorie	LES Sjogren Sjogren
Crioglobulinemie (ischemie datorată vasculitei)	Artrită reumatoidă Sjogren Scleroderma Hepatită C
Vasculopatie trombotică	LES Sindromul anticorpilor antifosfolipidici
Autoanticorpi	Crioglobulinemia antiMAG
Idiopatic/necunoscut	

crucişată cu proteina PMP22. De asemenea, anticorpi antiPMP22 apar frecvent în sindromul GB dar şi în alte sindroame clinice cu specificitate neclară.

NEUROPATII ASOCIATE DISPROTEINEMIILOR

Aproximativ 5-10% din pacienţii cu polineuropatii au o gamapatie monoclonală. Majoritatea aparţin gamapatiilor monoclonale cu semnificaţie necunoscută (MGUS). Aproximativ 50% dintre acestea prezintă o gamapatie cu imunoglobuline M (dintre acestea jumătate asociază anticorpi antiMAG) restul prezintă gamapatii IgG sau IgA. Acest grup este foarte divers iar asocierea cu o neuropatie poate fi legată doar de şansă.

Neuropatiile din amiloidoză sau mielom sunt rare. Un procent redus de pacienţi cu mielom au neuropatii asociate şi acestea se întâlnesc în general în mielomul osteosclerotic.

Amiloidoza sistemică primară este foarte rară, iar amiloidul asociat cu discrazii plasmocitare maligne este de asemenea rar (11).

Proteinele M care caracterizează gamapatiile monoclonale nu sunt biologic inerte ci posedă activitate împotriva unor antigene specifice, activitate responsabilă în mare parte de efectele la distanţă ale acestor afecţiuni.

Proteina M este detectată prin electroforeza proteinelor serice. Detectarea unui spike sau oricând este suspectată o gamapatie monoclonală, impun imunelectroforeza şi imunofixarea care sunt necesare chiar în prezenţa unei electroforeze serice normale.

Imunofixarea este cea mai sensibilă metodă detectând proteine M chiar atunci când electroforeza este normală. De asemenea urina trebuie examinată pentru prezenţa lanţurilor uşoare monoclonale (proteina Bence-Jones) care pot fi prezente când serul este normal, caz care sugerează o discrazie plasmocitară malignă sau o amiloidoză cu lanţuri uşoare.

Niveluri de proteină M trebuie monitorizate cu determinări anuale pentru că o creştere bruscă poate indica transformarea malignă a unei discrazii plasmocitare benigne care survine în peste 20% din cazuri.

Neuropatiile asociate cu MGUS reprezintă cel mai mare număr de polineuropatii legate de discrazii plasmocitare. Clinic acestea pot fi împărţite în polineuropatii asociate cu IgM şi non-IgM. În grupul celor asociate cu IgM se disting polineuropatiile cu IgM cu activitate antinerv identificabilă şi fără activitate antinerv (12).

Gamapatia monoclonală cu IgM cu activitate antinerv cuprinde în primul rând neuropatia cu IgM cu activitate antiMAG (o glicoproteină componentă a mielinei centrale sau periferice care are proprietăţi de adeziune neurală). Acest sindrom a fost descris de către Latov în 1980. Frecvenţa estimată la adult este de 1-5 la 10 000. Aceşti pacienţi prezintă în mod tipic ataxie senzitivă manifestată prin tulburări de mers cu debut insidios în luni sau ani la care se adaugă parestezii ascendente progresive şi simptomatologie dureroasă şi vegetativă minimă. Tremorul cu caracter intenţional poate fi invalidant pentru unii pacienţi. Deficitul motor este minor. Distribuţia este simetrică cu evoluţie lent progresivă dinspre distal spre proximal asemănător neuropatiilor de tip dying-back. Majoritatea pacienţilor prezintă îngroşări palpabile ale nervilor proximali, aspect asociat în general cu demielinizare şi remielinizare şi absent în axonopatii. Diagnosticul paraclinic şi tratamentul au fost descrise mai sus (13).

Neuropatiile IgM nonreactive MAG sunt mai diverse dar mai puţin cunoscute decât cele antiMAG. Anticorpi IgM pot reacţiona cu o mare varietate de antigene dar este neclară implicarea acestora în patogenia bolii. Majoritatea pacienţilor au neuropatii demielinizante dar sunt cazuri cu trăsături axonale la examenul electrofiziologic. Acestea sunt în general rezistente la tratament. Cele demielinizante evoluează favorabil la tratamentul cu steroizi, plasmafereză şi IgIV.

Neuropatiile asociate cu MGUS nonIgM majoritatea sunt axonale, cu evoluţie cronică şi simptomatologie uşoară dar cu răspuns slab la terapie. Cele demielinizante, mai rare, au răspuns favorabil la terapia imunosupresoare (14).

POEMS (sau sindromul Crow-Fukase)

POEMS este o discrazie plasmocitară care asociază proteine M de tip IgA sau IgM în ser şi polineuropatii, organomegalie, endocrinopatie, modificări tegumentare. Vârsta de debut între 40-50 de ani. Polineuropatia debutează distal cu simptomatologie de tip senzitiv, inclusiv parestezii. Evoluţia este cronic progresivă şi asociază deficit motor distal ce reprezintă cauza majoră de invalidare. Tulburarea de sensibilitate poate fi predominant de fibre groase sau panmodală. Electrofiziologic, aspect mixt de demielinizare şi pierdere axonală fără bloc de conducere, cu CMAP dispersat şi de amplitudine redusă.

75% din pacienţi prezintă proteine M în ser cel mai frecvent lanţuri uşoare lambda. Cea mai fiabilă metodă de diagnostic este imunofixarea, pentru că avem în general de-a face cu titruri reduse de proteină M. Sindromul POEMS se poate asocia cu mielom şi boală Castelman.

Crioglobulinemia

Se caracterizează prin precipitarea anormală la rece a imunoglobulinelor serice. Acestea se redizolvă când serul este reîncălzit. Imunoglobulinele pot fi mono sau policlonale. Două tipuri de polineuropatii se asociază cu această entitate:

- neuropatie senzitivo-motorie simetrică distală
- mononeuropatie multifocală.

Durerea şi paresteziile sunt frecvente în tabloul clinic.

Afectarea sistemică include purpură, artralgii, boală renală,hepatosplenomegalie, tulburări de coagulare şi hipertensiune.

Electrofiziologic, aspect de pierdere axonală frecvent asimetrică.

Anatomopatologic se remarcă modificări vasculitice, ocluzii microvasculare şi perinevrită.

Crioglobulinele sunt asociate cu un set specific de boli neoplazice, imune şi infecţioase, astfel încât detectarea de crioglobuline impune căutarea anticorpilor monoclonali (proteine M), hepatită C, anticorpi pentru boală vasculară de colagen şi factor reumatoid (8).

Neuropatii din vasculite şi colagenoze

Neuropatiile asociate cu boli ale ţesutului conjunctiv pot proveni din câteva tipuri de mecanisme, unele independente de tulburarea imunologică a bolii (tabelul 1).

Vasculitele mediate imun care produc neuropatii se împart în 4 grupe în funcţie de mărimea vaselor implicate şi de mecanismul imunopatogenic:

1. vasculite necrotizante sistemice;
2. vasculite de hipersensibilitate;
3. arterite cu celule gigante;
4. neuropatia vasculitică nonsistemică (16).

Tipic, pacienţii cu neuropatie vasculitică prezintă tablou clinic de neuropatie multifocală cu debut acut sau subacut, cu tulburare de sensibilitate sau deficit motor în teritoriul de distribuţie a unui nerv sau a mai multor trunchiuri nervoase periferice. Mai frecvent sunt afectate teritoriile peronier, tibial posterior, ulnar sau median. Frecvent, aspectul este de mononeuropatii cu extensie dincolo de teritoriul unui nerv pentru a determina deficit motor şi senzitiv cu distribuţie asimetrică. În medie 25% din pacienţi prezintă o afectare extensivă care duce la un tablou clinic de polineuropatie simetrică distală.

Ischemia afectează atât fibrele motorii cât şi pe cele senzitive rezultând deficite de ambele tipuri. Totuşi există şi forme clinice cu afectare senzitivă izolată.

80% din pacienţi au durere cu caracter de arsură la nivelul extremităţii afectate. Afectarea senzitivă este în general panmodală.

Majoritatea neuropatiilor vasculitice apar la pacienţi la care boala sistemică a fost diagnosticată anterior.

Neuropatiile vasculitice nonsistemice nu prezintă dovezi clinice sau de laborator ale implicării organice sistemice şi reprezintă aproximativ 1/3 din neuropatiile vasculitice. Arterele mici şi medii ale epi şi perineurium sunt primele afectate de procesul vasculitic. Uneori şi biopsia musculară poate evidenţia proces vasculitic.

Nu este clar dacă acest tip de afectare izolată a nervilor periferici reprezintă o formă restrânsă de poliarterită nodoasă sau o vasculită organ-specifică.

Diagnosticul diferenţial ia în considerare alte tipuri de neuropatii asimetrice ca neuropatia demielinizantă multifocală (sindromul Lewis-Sumner), radiculoplexita lombosacrată diabetică, amiotrofia nevralgică, radiculoplexopatia lombosacrată idiopatică, neuropatia motorie multifocală, sarcoidoza, neuropatia din boala Lyme, neuropatia ereditară cu predispoziţie la paralizii de compresiune.

Diagnosticul electrofiziologic este indispensabil pentru identificarea teritoriilor nervoase afectate şi a nervului cel mai indicat pentru biopsie. Studiul vitezelor de conducere pune în evidenţă trăsături de neuropatie axonală, cu viteze de conducere uşor diminuate sau normale. Latenţele undelor F pot fi uşor prelungite. Examenul cu ac arată potenţiale de fibrilaţie în muşchii afectaţi şi o scădere a recrutării potenţialelor de unitate motorie fără o creştere semnificativă a duratei acestora.

Datorită variatelor mecanisme care stau la baza producerii neuropatiilor la pacienţii cu vasculite şi boli ale ţesutului conjunctiv, diagnosticul acestora trebuie să cuprindă şi biopsia de nerv. Excepţie fac pacienţii cu vasculită diagnosticată prin biopsia altui ţesut care dezvoltă mononeuropatie multiplă, axonală, dureroasă.

Randamentul diagnostic este superior prin combinarea examinării muşchiului cu cea de nerv, procedura de elecţie fiind examinarea în bloc a nervului peronier superficial cu muşchiul peronier scurt printr-o singură incizie.

Anatomopatologic, leziunile noi sunt caracterizate prin infiltrat de macrofage şi celule T, necroza peretelui vascular şi uneori hemoragie intramurală. Leziunile vechi se remarcă prin tromboză şi fenomene de recanalizare vasculară, adesea însoţite de proliferare intimală, hipertrofia mediei şi depozite de hemosiderină. Imunohistochimic, 80 % din pacienţi au depozite vasculare de Ig şi complement.

Degenerescenţă axonală şi pierdere de fibre nervoase în grade diferite de severitate afectează în mod variabil fascicule adiacente sau chiar în cadrul unui fascicul de fibre individual.

Abordarea terapeutică agresivă este cea mai indicată atitudine imediat ce diagnosticul a fost stabilit. Pentru majoritatea pacienţilor controlul durerii este foarte important, iar medicul are la dispoziţie un arsenal compus din antidepresive triciclice, carbamazepină, gabapentin, topiramate, lamotrigine, mexiletine, clonazepam, tramadol, lidocaină topic, narcotice.

Terapia fizicală şi ocupaţională sunt importante în conservarea forţei musculare, prevenţia contracturilor, ameliorarea mişcărilor fine, limitarea osteoporozei şi a miopatiei steroidiene.

Terapia specifică a vasculitelor începe cu îndepărtarea stimulului antigenic pentru răspunsul imun (droguri ilicite, agenţi infecţioşi,malignitate concomitentă).

Din păcate majoritatea vasculitelor inclusiv varianta nonsistemică sunt idiopatice astfel încât nu pot fi identificate antigene răspunzătoare.

În general, toţi pacienţii cu neuropatie vasculitică evidentă clinic necesită tratament cu imnosupresoare. Cea mai comună schemă terapeutică indicată în aceste condiţii constă în combinaţia dintre corticosteroizi şi ciclofosfamidă. Neuropatia vasculitică nonsistemică poate fi uneori tratată cu corticosteroizi în monoterapie, în special dacă avem de-a face cu tipul predominant senzitiv sau dacă afectarea motorie este limitată.

Pacienţii care nu tolerează ciclofosfamida au la dispoziţie azatioprina, ciclosporina, metotrexatul, mycofenolatul ca alternative rezonabile (15, 17, 18).

TIPURI PARTICULARE DE NEUROPATII ASOCIATE CU BOLI ALE ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Sindromul Sjogren

Neuronopatia senzitivă ataxică din sindromul Sjogren este o ganglionită a rădăcinii dorsale care survine la 3-4% din pacienţi şi reprezintă 15-20% din neuropatiile legate de această boală. Tabloul clinic constă în parestezii şl disestezii care afectează membrele, trunchiul şi faţa, mers ataxic şi tulburare de sensibilitate profundă predominant la nivelul membrelor superioare. Debutul poate fi acut,

subacut sau cronic. Forţa musculară este conservată. La debut simptomatologia este asimetrică dar, ulterior, în cursul evoluţiei se simetrizează.

Disfuncţia vegetativă este frecventă şi constă în pupile tonice, anhidroză, hipotensiune ortostatică, teste cardiovasculare anormale.

Neuropatia cranianã survine la 5% din pacienţi, iar teritoriul nervului trigemen este cel mai frecvent afectat. Manifestările debutează subacut şi constau în parestezii distribuite în etajul mijlociu şI inferior al feţei. Tipic pentru sindromul Sjogren aceste manifestări fac parte din tabloul mai general al unei neuronopatii senzitive. Alţi nervi cranieni pot fi implicaţi (facial, optic,olfactiv, oculomotori, vestibulo-cohlear).

Lupusul eritematos sistemic

Polineuropatia senzitivo-motorie simetrică fără trăsături distinctive este cea mai frecventă afectare neuropatică din această boală.

1/3 din pacienţi cu neuropatie lupică prezintă mononeuropatie multiplă prin vasculită necrotizantă.

10% din pacienţi pot dezvolta un sindrom GB-like sau o neuropatie inflamatorie demielinizantă cronică sau recurent remisivă cu trăsături electrofiziologice de CIDP.

10% din pacienţi pot avea neuropatii craniene, neuropatia senzitivă trigeminală fiind similară cu cea din sindromul Sjogren.

Diagnosticul serologic se bazează pe prezenţa anticorpilor antinucleari (ANA) şi mai specific pe anticorpii antiADN dublu catenar şi antigenul Smith (Sm) (8).

Poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă cronică idiopatică (CIDP)

CIDP este cea mai frecventă afecţiune autoimună a sistemului nervos periferic cu evoluţie recurent remisivă, monofazică sau cronic progresivă şi răspuns favorabil la corticosteroizi.

Etiologia autoimună a bolii este susţinută de observaţia clinică a faptului că infecţiile sau imunizările sunt factori trigger ai debutului sau recăderilor, iar plasmafereza ameliorează manifestările clinice. Dovezi experimentale au arătat o similitudine între CIDP şi nevrita alergică cronică experimentală. Răspunsul imun este atât de tip umoral cât şi de tip celular şi este direcţionat împotriva unei varietăţi de antigene mielinice. Totuşi nu a fost pus în evidenţă un antigen specific ca ţintă comună pentru toţi pacienţii cu CIDP.

Boala afectează indivizi de orice vârstă fiind raportată din copilărie până în decada a 9-a de viaţă. Un vârf de incidenţă se remarcă între 30 şi 50 de ani. Boala este ceva mai frecventă la sexul feminin.

30% din pacienţi au în antecedentele imediate o infecţie respiratorie, gastroenterită, vaccinări, intervenţii chirurgicale sau traumatisme.Totuşi incidenţa acestor evenimente este mai mică decât în sindromul GB (aproximativ 60-70%).

Debutul bolii este în general insidios şi evoluţia lent progresivă, durata medie între debutul simptomatologiei şi prezentare a fost de 12-24 de luni. Există situaţii cu debut acut asemănător cu sindromul GB dar care ulterior se dovedesc forme recurent remisive.

Majoritatea pacienţilor au simptomatologie senzitivo-motorie. 90% au deficit motor atât distal cât şi proximal la prezentare, iar simptomatologia dureroasă este neobişnuită (14-20% din cazuri). Teritoriul nervilor cranieni poate fi afectat cu dizartrie, disfagie, pareză facială, ptoză palpebrală, diplopie. Simptomatologia vegetativă este neobişnuită deşi incontinenţa şi impotenţa sunt relativ frecvente.

CIDP este un diagnostic bazat pe recunoaşterea unui pattern constând în semne şi simptome clinice, examen electrofiziologic, examen de lichid cefalorahidian, teste de laborator adecvate pentru situaţii clinice specifice şi, ocazional, biopsia de nerv, acestea fiind sumarizate de către un comitet de experţi ai American Academy of Neurology şi publicate în Neurology; 41, 617-618,1991 (19).

Diagnosticul este susţinut de trăsături care au fost împărţite în:

A. obligatorii – trebuie să fie prezente în toate cazurile definite
B. suportive – sunt utile în stabilirea diagnosticului, dar nu obligatorii
C. de excludere – practic exclud diagnosticul de CIDP sugerând puternic alte afecţiuni.

I. Diagnosticul clinic

A. obligatoriu:

1. neuropatie periferică ce afectează mai mult de un membru, motorie şi senzitivă mai rar, doar motorie sau senzitivă, cu evoluţie cronic progresivă sau recurent remisivă, care se dezvoltă în cel puţin 2 luni
2. hipo sau areflexie care uzual afectează toate cele 4 membre.

B. suportiv:

- tulburare de sensibilitate globală care afectează predominant sensibilitatea profundă (fibre groase).

C. de excludere:

- mutilarea mâinilor sau picioarelor, retinită pigmentară, ihtioză, istoric de expunere la medicamente sau toxice care afectează nervii periferici, istoric familial de neuropatie periferică ereditară.

II. Electrodiagnosticul

A. obligatoriu:

- studii de conducere nervoasă incluzând segmentele proximale ale nervilor care să demonstreze că procesul dominant este demielinizarea.

Trei din patru criterii:

– reducerea vitezelor de conducere în doi sau mai mulţi nervi motori
– bloc de conducere parţial sau dispersie temporală anormală pentru 1 sau mai mulţi nervi motori
– prelungirea latenţelor distale pentru 1 sau mai mulţi nervi

– absenţa undei F sau prelungirea latenţei undei F în două sau mai multe teritorii nervoase.

B. suportiv:

1. reducerea vitezelor de conducere senzitive sub 80% din limita inferioară a normalului.
2. absenţa reflexelor H

III. Examenul LCR

A. obligatoriu:

1. elemente sub 10/mm, dacă este seronegativ HIV elemente sub 50/mm, dacă este seropozitiv HIV
2. serologie negativă pentru sifilis

B. suportiv:

- Hiperproteinorahie

IV. Anatomopatologic

A. obligatoriu:

- Biopsia de nerv care să arate dovezi indiscutabile de demielinizare şi remielinizare.

B. suportiv:

1. edem subperineurial sau endoneurial
2. infiltrat celular mononuclear
3. formare de „bulbi de ceapă"
4. variaţii în ce priveşte gradul de demielinizare între fascicule.

C. de excludere:

- Vasculită, axoni cu neurofilamente edematiate, depozite de amiloid, incluzii intracitoplasmatice în celulele Schwann sau macrofage sugestive pentru adrenoleucodistrofie, leucodistrofie cu celule globoide sau dovezi de patologie specifică.

Rezonanţa magnetică poate arăta hipertrofie radiculară şi încărcare cu gadolinium a rădăcinilor cervicale şi lombosacrate datorate demielinizării şi remielinizării radiculare.

ASOCIEREA CU ALTE BOLI

Asocierea cu gamapatie monoclonală cu semnificaţie necunoscută şi cu alte boli limfoproliferative sau colagenoze a fost discutată deja.

O serie de malignităţi sunt de asemenea asocieri mai mult decât întâmplătoare (adenocarcinomul pancreatic şi rectosigmoidian, melanomul malign, carcinomul hepatocelular, seminomul). Tratamentul tumorilor maligne ameliorează simptomatologia neuropatiei dar sunt cazuri ameliorate doar de corticoterapie.

Asocierea cu infecţia HIV se remarcă prin trăsături distinctive ca: pleocitoză şi antigene virale HIV în LCR, aspect dominant al infiltratelor inflamatorii la biopsia de nerv sural.

Asocierea cu diabetul este important de a fi recunoscută ca atare pentru că neuropatia răspunde la terapia imunomodulatoare spre deosebire de celelalte tipuri de neuropatii diabetice.

Asocierea cu hepatita B se soldează în general cu agravarea neuropatiei în paralel cu alterarea funcţiei hepatice. Complexe imune declanşate de prezenţa virusului hepatitei B au fost puse în evidenţă la nivelul vasa nervorum şi se crede că joacă un rol patogenic.

Demielinizarea sistemului nervos central poate coexista cu CIDP sugerând un mecanism comun.

Investigaţiile de laborator la pacientul cu CIDP urmăresc identificarea acestor asocieri posibile care au influenţă asupra prognosticului şi terapiei bolii.

Astfel rata de sedimentare a hematiilor este utilă pentru screening-ul bolilor inflamatorii sistemice sau infecţioase şi este în general normală în forma idiopatică a bolii. Titrul anticorpilor anti ADN şi alte teste pentru boli ale colagenului vascular, identifică asocierea cu LES.

De asemenea, asocierea cu diabetul trebuie investigată prin nivelul glicemiei, hemoglobina glicozilată, testul de toleranţă orală la glucoză.

Alte cauze de polineuropatie vor fi investigate prin: teste de funcţie tiroidiană, nivelul vitaminei B12, serologia pentru sifilis, titrul de anticorpi anti Borelia, test HIV (în prezenţa pleocitozei LCR).

Imunofixarea şI imunelectroforeza în ser şi urină urmăresc identificarea asocierii cu MGUS. Evaluarea radiologică osoasă caută posibilitatea asocierii cu mielom osteosclerotic.

Dacă nivelul IgM este ridicat se impune determinarea titrului de anticorpi antiMAG.

ATITUDINE TERAPEUTICĂ

Terapia imunosupresoare este baza tratamentului în CIDP. Corticoterapia orală determină un răspuns favorabil la 40% din pacienţi. Alternativele la corticoterapie sunt: plasmafereza, imunoglobulinele de administrare intravenoasă, azatioprina şi ciclofosfamida.

Răspunsul general la tratament în monoterapie sau în combinaţie este bun (65-95%). Eşecul unui tip de tratament cu corticosteroizi, imunoglobuline sau plasmafereză impune folosirea celorlalte.

Efectele prednisonului nu sunt imediate, timpul minim în care se înregistrează ameliorări este de aproximativ 2 luni.

Adăugarea azatioprinei la cortizon nu aduce o îmbunătăţire semnificativă a prognosticului. În ce măsură terapia asociată pe termen lung în scopul reducerii dependenţei steroidiene este eficientă rămâne să fie evaluată.

Plasmafereza poate fi benefică la pacienţii cu CIDP determinând o ameliorare în medie 2-3 săptămâni de la iniţiere dar majoritatea pacienţilor au recăderi la 7-14 zile, astfel încât este necesară terapie imunosupresoare concomitentă.

Plasmafereza este indicată de 2-3 ori pe săptămână până la ameliorarea semnificativă a simptomatologiei urmată apoi de creşterea progresivă a intervalului de administrare.

Imunoglobulinele de administrare intravenoasă la o doză de 1-2g/kg corp divizate în 3-5 zile consecutive au produs ameliorări importante la 60% din pacienţi fiind comparabile cu plasmafereza.

Pacienţii cu simptomatologie predominant senzitivă sunt în general rezistenţi la toate tipurile de tratament.

Pacienţii refractari la terapia standard pot răspunde la ciclofosfamidă, ciclosporină sau interferon alfa 2A (8).

Spectrul neuropatiilor cu mecanism imunologic este iată foarte larg.

Grupul polineuropatiilor acute şi cronice demielinizante dobândite reprezintă cea mai frecventă formă de manifestare clinică a acestor tipuri de afecţiuni ale sistemului nervos periferic.

Un alt grup important sunt neuropatiile care fac parte din tabloul clinic mai larg al unor boli autoimune sistemice cum sunt gamapatiile monoclonale, colagenozele şi vasculitele sau reprezintă efectul alterării răspunsului imun în boli generale ca neoplasmele şi boli infecţioase.

Dezvoltarea tehnicilor de laborator în diagnosticul imunologic a permis în ultimii ani identificarea unor markeri serologici precum şi a unor ţinte antigenice specifice în sistemul nervos periferic asociate cu sindroame neuropatice particulare cu implicaţii prognostice şi terapeutice importante.

BIBLIOGRAFIE

1. **Pestronk A** – Chronic Immune Polyneuropathies and Serum Autoantibodies. In *Neuroimmunology for the Clinician*. Boston: Butterworth-Heinemann,1997:237-251
2. **Pestronk A** – Neuromuscular Disease Center, Washington University School of Medicine. St. Louis, MO. : pus la dispoziţie de http:// www.neuro.wustl.edu//neuromuscular. Accesat 2003.
3. **Levine TD, Pestronk A** – IgM antibody related polineuropathies: treatment with B-cell depletion chemotherapy using rituximab. *Neurology* 1999; 52:1701-1704.
4. **Teodorescu M, Froelich CJ** – ELISA and Other Immunologic Techniques in Rheumatology. In *Advanced Immunoassays in Rheumatology*. Boca Raton, Fl: CRC Press 1994; 4-26.
5. **Diamandis EP, Christopoulis TK, Immunoassay. San Diego CA** – *Academic Press*, 1996; 205-225.
6. **Carpo M, Allaria S, Scarlato G, Nobile-Orazio E** – Marginally improved detection of GM1 antibodies by Covalink ELISA in multifocal motor neuropathy. *Neurology,* 1999; 53: 2206-2207.
7. **Rose NR, Macario JL, Fahey JL et al** – Manual of Clinical Laboratory Immunology (4th ed.). Washington DC: *American Society of Microbiolgy*, 1992, Enzyme Linked Immunoassays. Carpenter AB.
8. **Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE** – *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Butterworth-Heinemann Medical, 1st ed 2002; 48-59, 589-596, 567-583.
9. **Pestronk A, Lopate G, Kornberg AJ et al** – Distal lower motor neuron syndrome with high-titer serum IgM antiGM1 antibodies: improvement following immunotherapy with mothly plasma exchange and intravenous ciclophosphamide. *Neurology,* 1994; 44:2027-2031.
10. **Dalmau J, Graus F, Rosemblum MK, Posner JB** – Ati-Hu assciated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine* (Baltimore) 1992; 71:59-72.
11. **Kelly JJ Jr, Kyle RA, Latov N** – Polyneuropathies Associated with Plasma Cell Dyscrasias. Boston: Martinus-Nijhoff 1987.
12. **Kelly JJ Jr** – Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins a clinical review. *Muscle Nerve* 1985, 8:138-150.
13. **Suarez GA, Kelly JJ Jr** – Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology* 1993; 43: 1304-1308.
14. **Gosselin S, Kyle R, Dyck P** – Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol,* 1991: 30: 54-61.
15. **CollinsMP, Kissel JT, Mendel JR** – Vasculitic Neuropathies. In Antel J.,Birnbaum G, Hartung HP. *Clinical Neuroimmunology*. Malden MA: Blackwell 1998; 316-339.
16. **Fauci AS** – The Vasculitis Syndromes. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (14th) edition New York: McGraw-Hill,1998;1910-1922.
17. **Moore PM, Richardson B** – Neurology of the Vasculitides and Connective Tissue Diseases. *J Neurol Nerosurg Psychiatry,* 1998; 65:10-22.
18. **Jennekens FGI, Kater L** – Neurology of Inflammatory Connective Tissue Diseases. Philadephia: Saunders,1999.
19. **Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW et al** – Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demielinating polyneuropathy. *Neurology*, 1991: 41: 617-618.